

Ciddi Valproik Asit Zehirlenmesinde Hemodiyaliz Uygulanması: Olgu Sunumu*

Haemodialysis in serious valproic acid poisoning: a case report

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Türk J Emerg Med* 2008;8(3):139-142

Türker YARDAN, Ahmet BAYDIN, Selim GENÇ, Ethem ACAR, Dursun AYGÜN, Ali Kemal ERENLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun

*IV. Ulusal Acil Tıp Kongresi'nde poster olarak
sunulmuştur (08-11 Mayıs 2008, Antalya).

ÖZET

Valproik asit (VA) epilepsi, bipolar afektif bozukluk ve migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek doz alımlarda, uykuya eğilim, koma, merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut pankreatit, hepatotoksisite ve kemik iliği depresyonuna neden olabilmektedir. Otuz iki yaşında kadın hasta özkiyım amaçlı yüksek doz VA aldıktan yaklaşık 5 saat sonra bilinci kapalı olarak acil servisimize getirildi. Plazma VA düzeyi 1153 µg/ml ölçülen hastaya hemodiyaliz uygulandı. Hemodiyaliz sonrası plazma VA düzeyi 193 µg/ml idi. Olgu, takibinin 10. gününde şifa ile taburcu oldu. Bu yazıdaki amacımız, ciddi VA zehirlenmesinde alternatif bir tedavi olan hemodiyalizin önemini vurgulamaktır.

Anahtar sözcükler: Hemodiyaliz; intoksikasyon; valproik asit.

SUMMARY

Valproic acid (VA) is commonly used in treatment of epilepsy and bipolar affective disorder as well as prophylaxis of migraine. The ingestion of high dose VA may cause depression of central nervous system, breath failure, renal failure, acute pancreatitis, hepatotoxicity and bone marrow depression. A 32 years old female admitted to our emergency department because of altered mental status due to ingesting high dose VA 5 hours ago. An immediate haemodialysis was performed to the patient because of high plasma VA level (1153 µg/mL). Plasma VA concentration decreased to 193 µg/mL after haemodialysis. The patient discharged from the hospital on the 10th of ingestion without any problem. In the present study, we aimed to emphasize the importance of haemodialysis in serious VA poisoning as well as the standard therapy options.

Key words: Haemodialysis; intoxication; valproic acid.

İletişim (Correspondence)

Dr. Türker YARDAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, 55139 Samsun, Turkey.

Tel: +90 -362 - 312 19 19 / 2215

Faks (Fax): +90 -362 - 457 60 41

e-posta (e-mail): tyardan@yahoo.com

Giriş

Valproik asit (VA), epilepsi, bipolar afektif bozukluk ve migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1,2] VA gastrointestinal sistemden kısa sürede emilir ve 1-4 saat içinde plazma pik düzeyine ulaşır. Bu ilacın %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Ancak yüksek dozlarda plazma proteinine bağlanma oranı azalır. Sadece %1-3'ü idrarla değişmeden atılır. Karaciğerde glukoronidasyon ve oksidasyon ile metabolize edilir. İlacın terapötik serum konsantrasyonu 50-100 µg/ml arasındadır. Bu düzey aşıldığında intoksikasyon bulguları ortaya çıkar.^[3,4]

VA zehirlenmesinde klinik tablo oldukça değişkendir. Merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu nedeniyle konfüzyon, letarji ve koma gelişebilir. Ayrıca beyin ödemi, hipotermi, taşikardi, hipotansiyon, gastrointestinal bulgular, hipera-monyemi, hepatotoksisite, elektrolit dengesizliği, hipernatremi, hipokalsemi, hiperosmolarite ve metabolik asidoz görülebilir.^[3-6] VA zehirlenmelerinin acil tedavisinde semptomatik tedavi, gastrik lavaj ve çoklu doz aktif kömür uygulamaları önerilmektedir. Ayrıca ciddi olgularda hemoperfüzyon, hemofiltrasyon ve hemodiyaliz (HD) alternatif tedavi olarak düşünülebilir.^[7] Ancak VA zehirlenmelerinde hemodiyaliz uygulamasıyla ilgili olarak klinik tecrübeler kısıtlıdır.

Bu yazıda, yüksek doz VA alımı nedeniyle takip edilen bir olguda ortaya çıkan klinik sorunlar irdelendi ve bu tür zehirlenmelerde uygulanan diğer acil tedavi yaklaşımlarının yanı sıra hemodiyaliz uygulamasına dikkat çekildi.

Olgı Sunumu

Otuz iki yaşında kadın hasta bilinç bozukluğu nedeniyle acil servise getirildi. Hasta yakınından, hastanın daha önce kullanmadığı enterik kaplı VA tabletten 40 adet (500 mg'lik tablet) özkıyım amaçlı aldığı, ilaç alımından 2 saat sonra hastanın karın ağrısı, mide bulantısı, halsizlik, uykuya meyil yakınmalarının başladığı ve daha sonra bilincinin tamamen kapandığı öğrenildi. Bu şikâyetlerle götürüldüğü sağlık merkezinde midesi yıkanan ve aktif kömür uygulanan hasta, ilaç alımından 5 saat sonra acil servise getirildi. Hastanın ilk muayenesinde vital bulguları, kan basıncı: 80/60 mmHg, nabız: 100/dakika, solunum sayısı: 22/dakika, vücut ısı: 36,6 °C idi. Genel durumu kötü olan hastanın Glaskow Koma Skoru (GKS) 10 ve pupilleri miyotikti. Ağrılı uyaranlara yanıt veren hastada patolojik reflekslere rastlanmadı. Akciğer muayenesinde solunum sesleri kaba-laşmıştı. Diğer sistem muayenelerine patolojik bir bulgu-

saptanmadı. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Hastanın damar yolu açıldı ve serum fizyolojik infüzyonuna başlandı, yüz maskesi ile 5 L/dk'dan oksijen verildi. Bu esnada ölçülen parmak ucu alınan kan şekeri normaldi. Naloksan 2 mg intravenöz olarak 5 dakika aralıklarla iki defa uygulandı, ancak hasta naloksan tedavisine yanıt vermedi.

Hastanın ilk yapılan laboratuvar incelemesinde, lökosit: 12,3 bin/uL (3,58-11,07), hemoglobin: 16,9 g/dL (11,35-14,35), trombosit 239 bin/uL (165,4-352,9) glukoz: 141 mg/dL (70-110), AST: 106 U/L (7-46), ALT: 61,4 U/L (8-46), amilaz: 1174 U/L (28-100), lipaz: 243 U/L (13-60), plazma VA düzeyi 1153 µg/ml olarak saptandı. Hastanın diğer laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildiği gibidir. Hastanın akciğer grafisi ve beyin tomografisi ve karın ultrasonografisi (USG) normal olarak değerlendirildi.

Yapılan ilk tedavi sonrası vital bulguları düzelen hasta, başvurunun ikinci saatinde ciddi VA zehirlenmesi tanısıyla HD'ye alındı. Hastaya 4 saat süreyle bir seans HD uygulandı. Hastanın HD sonrası GKS'sı 12'ye yükseldi. Bu esnada ölçülen plazma VA düzeyi de 193 µg/ml olarak saptandı. Hastaya nazogastrik tüpten 0,5 gr/kg dozunda tekrar aktif kömür verildi. Hasta acil gözlem ünitesinde takibe alındı ve semptomatik tedavi uygulandı. Takibinin ikinci gününde hastanın bilinci tamamen açıldı. Üçüncü gününde Na, AST, ALT, kreatinin, amilaz, lipaz ve amonyak düzeyleri normale döndü, ancak takibinin dördüncü gününde hastada bisi-topeni gelişti (lökosit 5,71 bin /uL, hemoglobin 9,6 g/dL, trombosit 54 bin/uL) ve vajinal kanaması oldu. Bunun üzerine kadın hastalıkları ve doğum bölümünden konsültasyon istendi. Yapılan vajinal USG'de pelviste minimal mayi belirlendi. Ancak hastada jinekolojik patoloji saptanmadı. Va-

Tablo 1. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri.

	HD öncesi	HD sonrası	Normal değerler
VA (µg/mL)	1153	193	50-100
Amonyak (µg/dL)	397	230	18-86
Sodyum (mEq/L)	147	146	135-145
Potasyum (mEq/L)	4,7	3,85	3,5-5,5
BUN (mg/dl)	36,2	38	5-24
Kreatinin (mg/dL)	1,8	2,2	0,4-1,4
pH	7,36	7,39	7,35-7,45
PO ₂ (mmHg)	71,6	87,2	83-108
PCO ₂ (mmHg)	42,3	36,9	35-48
HCO ₃ (mmol/L)	21,7	22,3	22-26

HD: Hemodiyaliz; VA: Valproik asit.

jinal kanamanın trombositopeni ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaya destek tedavisi ve medikal takip önerildi. Takip esnasında hastaya sıvı elektrolit desteği, trombosit ve eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Hastanın takibinin sekizinci gününde kan tablosu düzeldi. Genel durumu düzelen hasta takibinin onuncu günde şifa ile acil gözlem ünitesinden taburcu edildi.

Tartışma

VA kullanımına bağlı kaza ile veya özkıyım amaçlı zehirlenmeler görülebilmektedir. İlacın psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılması ve bu hastaların özellikle genç yaşta olması akut intoksikasyon sıklığını artırmaktadır. Ayrıca bazı metabolik hastalıkların VA'nın etkisini arttırdığı ve buna bağlı olarak bulguların daha şiddetli olabildiği bildirilmiştir.^[8,9]

VA zehirlenmelerinde çeşitli organ sistemlerini etkileyen semptomlar görülebilmektedir. Nörotoksik etkiler arasında; baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, tremor ve komaya kadar değişen MSS depresyonu, serebral ödem ve paradoksal nöbet sayılabilir.^[3,5,10-12] İlacın karaciğerde β oksidasyonu sonucu gelişen metabolitin nörotoksik etkileri ve hiperamonyeminin nöronlarda direk toksik etkisi sonucu ilaç alımını takiben 48-72 saatte serebral ödemin gelişebildiği bildirilmiştir.^[3,13] Ayrıca hiperamonyemi varlığı stupor, koma ve nöbet gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır.^[8] Spiller ve ark.^[14] yaptıkları çalışmada kan VA düzeyi 850 $\mu\text{g/ml}$ olan tüm hastalarda koma tablosunun geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda plazma VA düzeyi 1153 $\mu\text{g/ml}$ ve arteriyel amonyak düzeyi 397 $\mu\text{g/dL}$ olmasına rağmen akut dönemde serebral ödem mevcut değildi. Olgumuzda görülen bilinç değişikliğinin yüksek VA ve amonyak düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hemodiyaliz hiperamonyemi varlığında alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Hemodiyaliz ile amonyak atılımının diğer metotlara göre 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiş olmakla birlikte hemodiyalize ne zaman başlanması gerektiği halen net değildir.^[13]

VA'nın gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare ve pankreatit sayılabilir.^[5] Pankreatit daha çok kronik zehirlenmelerde görülmesine rağmen bazen akut zehirlenmelerde de görülebilmektedir. Patogenezinde antioksidan defans mekanizmalarının bozulması ve serbest radikallerin yaptığı doku hasarının pankreatit gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmektedir.^[3,13] Bununla birlikte VA'nın amilaz yüksekliğine sebep olan mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.^[15] Hepatotoksisite akut

alımı takiben oldukça nadirdir ve sıklığı 1/15000 olarak bildirilmiştir.^[3,6] Hepatotoksisite, karaciğer enzim yüksekliği, reversibl hiperamonyemi, hipoglisemi ve ilerleyici hepatik yetmezlikle kendini gösterir. Serum VA düzeyi ile karaciğer ve pankreas hasarı arasında korelasyon olmamakla birlikte mortalite ve morbidite arasında pozitif korelasyonun bulunduğu bildirilmiştir.^[8] VA alımında geçici asemptomatik hiperamilazemi (%19,7) görülebildiği gibi, pankreatit geliştiği halde amilaz ve lipaz düzeylerinde artış görülmeyebilir.^[15] Bizim çalışmamızda da plazma amilaz ve lipaz değerleri yüksek bulunmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak pankreatit saptanamadı.

VA zehirlenmelerinde görülen metabolik etkiler arasında trombositopeni, lökopeni, anemi, hemorajik diatez, hipofibrinojenemi, yüksek anyon gap'lı metabolik asidoz, hiperosmolarite, hipernatremi, hipokalsemi, hipoglisemi, met-hemoglobulinemi, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi sayılabilir.^[3,5,6] VA zehirlenmelerinde kemik iliği baskılanmasına bağlı hematolojik anormallikler saptanabilir. Bunlardan en sık görüleni trombositopenidir. Lökopeni daha az görülmekle birlikte, transfüzyon gerektiren anemi ise nadiren görülür.^[3] Takip esnasında olgumuzda trombositopeni, vajinal kanama ve anemi saptandı. Uyguladığımız sıvı elektrolit desteği, kan ve trombosit replasmanı sonrası hastada klinik iyileşme gözledik.

VA zehirlenmelerinde optimal tedavi yöntemi net değildir. Bu tür zehirlenmelerde halen destek tedavisi öncelikli seçenektir.^[16] Birçok zehirlenmede olduğu gibi MSS depresyonu gelişen hastalarda hava yolu korunmalıdır. Sıvı elektrolit, asit baz bozuklukları ve pıhtılaşma bozuklukları izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir. Nöbet gelişen olgular da benzodiazepinler ve propofol kullanılabilir. Oral yoldan VA alımını takiben birinci saatte yapılan gasrik lavaj ve tekrarlayan aktif kömür uygulanması ilacın emilimini azaltarak kan VA düzeyini azaltabilmektedir.^[2,3,5] Ayrıca klinik sonuçları net olmasa da, VA alımına bağlı gelişen hiperamonyemi, koma ve hepatik yetmezlik varlığında, oral yoldan 50 mg/kg/gün L-karnitin antidot olarak kullanılabilir.^[3,5,13] Ancak bizim olgumuza karnitin temin edilemediği için verilemedi. Klinik tecrübeler sınırlı olsa da naloksanın GABA antagonisti olarak VA zehirlenmelerine bağlı MSS depresyonunu iyileştirebildiği düşünülmektedir. Özellikle hafif ve orta şiddetli MSS depresyonu varlığında standart doz naloksan kullanılabilir. Yüksek doz VA alımlarında ise daha fazla dozda naloksan ihtiyacı olabilir.^[17] Ancak literatürde

yüksek doz VA alımında naloksan'ın etkisiz olduğu yönünde yaklaşımlar da mevcuttur.^[5] Biz olgumuzda naloksan tedavisine rağmen bilinç düzeyinde herhangi bir düzelme saptamadık.

Hemodiyaliz bazı toksinlerin kandan temizlenmesine yardımcı olur. Bunlar, 500 g/mol'den küçük toksinler, suda çözünebilen, düşük miktarda dağılım gösteren, plazma proteinlerine zayıf bağlanan toksinlerdir.^[18] Ciddi VA zehirlenmelerinde hemodiyalizin yanı sıra diğer ekstrakorporal yöntemlerden hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon da tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca hemodiyaliz ve hemoperfüzyon birlikte de uygulanabilmektedir.^[4] Ancak literatürde VA zehirlenmelerinde HD uygulanmasının etkinliği konusunda kapsamlı çalışmalar mevcut değildir. Konu ile ilgili çalışmalar genellikle olgu sunumları şeklindedir. VA düşük molekül ağırlıklı, suda çözünebilen ve plazma proteinine büyük oranda bağlanabilen bir ilaçtır.^[18] Ancak kan VA düzeyi 40 mg/mL olduğunda ilacın %90-95'i plazma proteinine bağlanırken, 150 mg/mL düzeyinde proteine bağlı olan kısım %54-70'e, 300 mg/mL olduğunda %35'e düşmektedir.^[3,4] Ayrıca hemodiyaliz VA eliminasyonunu yaklaşık 10 kat arttırmaktadır.^[13] Bu özelliklerinden ötürü akut zehirlenmelerde ve özellikle kan VA düzeyi yüksek olan hastalarda HD faydalı olabilir. Ayrıca HD ile mental durum ile kardiyovasküler fonksiyonların düzeldiği saptanmıştır.^[3] HD ve hemoperfüzyon, VA atılımını arttırmakta ve klinik sonuçlarda iyileşme sağlamaktadır. Bu yöntemlerin özellikle klinik durumu hızla kötüleşen, hepatik fonksiyon bozukluğu gelişen, ilaç emilimi halen devam eden ve serum VA düzeyi 1000 mg/L üzerinde olan hastalarda uygulanması önerilmektedir.^[19] Ancak hemodiyaliz, VA zehirlenmelerinde öncelikli bir tedavi seçeneği olarak görülmemektedir. Ayrıca HD'nin uygulama zamanı konusunda da görüş birliği yoktur. Bizim olgumuza da 4 saat süreyle bir seans HD uygulandı. Hemodiyaliz sonrasında GKS'sı iki puan arttı, kan VA seviyesi azaldı. Ancak hemodiyaliz sonrası hastanın bilinci tamamen açılmamıştı. Biz bunun HD'den sonra da yüksek ölçülen kan VA ve amonyak düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Takibinin ikinci gününde hastanın bilinci tamamen açıldı. Olgumuza uygulanan HD sonrası hastanın plazma VA düzeyindeki azalmanın yanı sıra klinik durumunda iyileşme görülmesi, ciddi VA zehirlen-

melerinde HD'nin faydalı bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

VA asit zehirlenmelerinde ciddi klinik sonuçlar ortaya çıkabilir. VA zehirlenmelerinde semptomatik tedavinin yanı sıra, ciddi zehirlenme bulguları ve yüksek kan VA düzeyi varlığında hemodiyaliz uygulaması alternatif bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Kaynaklar

- Engbersen R, Kramers C. Enhanced extracorporeal elimination of valproic acid in overdose. *Neth J Med* 2004;62:307-8.
- Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *MedGenMed* 2003;5:5.
- Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:789-801.
- Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic acid toxicity: a case report and review of the literature. *Semin Dial* 2005;18:62-6.
- Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26:110.e3-6.
- Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment? *Pharmacology* 2004;70:57-8.
- Guillaume CP, Stolk L, Dejagere TF, Kooman JP. Successful use of hemodialysis in acute valproic acid intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:335-6.
- Katiyar A, Aaron C. Case files of the Children's Hospital of Michigan Regional Poison Control Center: the use of carnitine for the management of acute valproic acid toxicity. *J Med Toxicol* 2007;3:129-38.
- Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005;9:431-40.
- Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *Am J Emerg Med* 1997;15:504-6.
- Khan E, Huggan P, Celi L, MacGinley R, Schollum J, Walker R. Sustained low-efficiency dialysis with filtration (SLEDD-f) in the management of acute sodium valproate intoxication. *Hemodial Int* 2008;12:211-4.
- Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PH, Boerma EC, van der Voort PH. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med* 2004;62:333-6.
- Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:376-80.
- Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:755-60.
- Cerulli TR, Alkoc SC, Salzman C. Effects of psychotropic medications on pancreatic function: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1999;7:54-60.
- Dharnidharka VR, Fennell RS 3rd, Richard GA. Extracorporeal removal of toxic valproic acid levels in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:312-5.
- Roberge RJ, Francis EH 3rd. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review. *J Emerg Med* 2002;22:67-70.
- Hicks LK, McFarlane PA. Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1483-6.
- Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. p. 614-30.